

ものがなく、今後の展開には十分注意が必要である。

IV FTDP-17(MAPT)の貢献

FTDP-17(MAPT)の発見により、タウの蓄積が神経変性の一義的原因となり、病理型がADと異なることが明らかとなった。微小管関連蛋白であるタウは alternative splicing により6つのアイソフォームが存在し、微小管結合能が3カ所である3リピート(3R)タウと、4カ所である4リピート(4R)タウに3個ずつ分類される。本来タウは、この3Rタウと4Rタウが均等に細胞内で発現するというのが了解事項であった。ADNFTは3R、4Rタウの双方が蓄積し、*in vivo*の電子顕微鏡観察では、paired helical filament(PHF, 図3)と呼ばれる、80nmの周期でターンする二本鎖構造をとる。一方FTDP-17(MAPT)では alternative splicing に影響を与えるループ部位の変異により、4Rが蓄積する群が存在することが明らかとなった。異常蛋白蓄積において、異常切断と、リン酸化、ユビキチン化の時間的關係について、ユビキチン化が最終段階であることはほぼコンセンサスであるが、遺伝子変異ないしは異常切断によるシークエンスの異常とリン酸化のどちらが先かはまだ未決である。これは、免疫組織学的検索にも影響を与える重大事項である。

FTDの臨床病型を呈するタウオパチーとして、ピッ

ク病では3Rタウが選択的に蓄積するため、3Rタウオパチーと呼ばれる。一方、CBD、およびCBDと臨床病型がしばしばオーバーラップする進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP)では4Rタウが蓄積し、4Rタウオパチーと呼ばれる。本稿では詳述しないが、高齢者連続剖検例ではADとレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies:DLB)の中間の頻度となる嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain dementia:AGD)では4Rタウが蓄積し、軽度ながらもFTDの臨床像を呈する²⁰⁾。

超微形態的に、ピック球は、直径15nmの直細管に、long twisted fibrilと呼ばれる、およそ200nmの周期でターンする形態をとる線維構造のランダムな配置からなることが報告されており²¹⁾、脳のホモジェネートより分離した線維も同様の形態をとる。一方、PSPの神経原線維変化や、AGDの嗜銀顆粒は、超微形態的に直細管の構造をとり(図4)、脳のホモジェネートより分離した線維も同様の形態をとる。ただ、4Rタウオパチーとしても、PSPとCBDではC末断端の相違が示されており²²⁾、おそらく切断プロセスの差と病型の差が関連している可能性がある。

現在3Rタウ、4Rタウアイソフォーム特異抗体を用いた免疫組織化学で、蓄積タウの分子種の識別が可能となっており、タウの蓄積に関しては、このレベルでの検討が国際標準となっている。

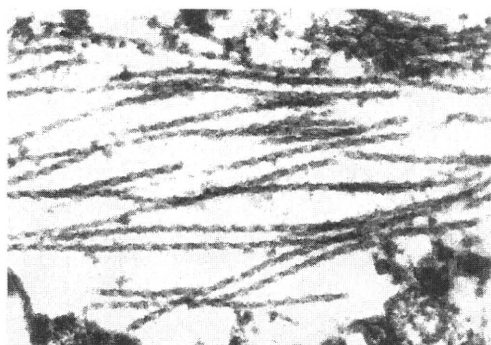


図3 Paired helical filamentの電顕像
3+4リピートタウ蓄積に相当する。

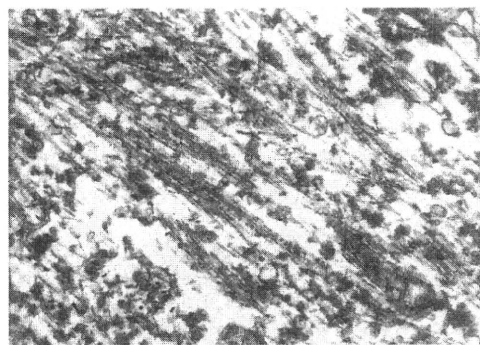


図4 進行性核上性麻痺の原線維変化の超微形態像
直細管よりなり、paired helical filamentとは異なる。



前頭側頭型認知症(FTD)の臨床病理

FTDの臨床病理としてはピック病が基本となるわけだが、上記の混乱の中で、神経病理学的に明らかとなった自験例に沿って、いわゆるピックの3型を構成する代表的疾患について、それぞれ述べる。

1. ピック病(狭義, ピック球を伴う)

臨床症状として、病識の欠如、脱抑制、易怒性、わが道を征く症候群と呼ばれる特徴的の症状が前面に出る。立ち去り症候群と呼ばれ、診療がそもそも成立しないことも頻繁である。また、暴力行為、性行為の放脱、異食症以外に、食行動の変化に伴う肥満など、内科的問題を起こしうる症候の出現も報告されている。

ピック病として記載されてきた、肉眼所見における萎縮部位は、前頭葉眼窩面と側頭極に強調され、第一側頭回後方は比較的保たれる。また白質障害が強い点も特徴である。頭頂葉は進行期に障害されるが、角回・縁上回が主体で、上頭頂小葉は保たれる。萎縮は中心前回に及ぶことは古典型でまれであるが、最近存在が明らかになった広範型では侵され、ALSDとの鑑別が問題となる。皮質下では尾状核が高度に障害される。固有海馬は原則として比較的免れ、歯状回顆粒細胞層は保存される。左右差を伴うことが非常に多く、優位半球が障害された症例では言語障害が前景に出る。

検査所見として、形態画像による特徴的萎縮の分布と、機能画像による萎縮部位における血流・機能低下が有用であるが、わが道を征く症候群により、これらの詳細な画像検査が、鎮静剤を投与しないで行えた自験例は今のところない。髄液バイオマーカーでは、Innogenetics社製のkitを使った少数自験例において、タウ、リン酸化タウ、アミロイドβ1-42値は異常を認めなかった。

2. 皮質基底核変性症(CBD)

左右差を伴う運動障害、言語障害と錐体外路症状を伴う点の特徴的だが、それらがきわめて軽微でFTD症状が前景に出る場合があり、運動障害が進行し介護困難と

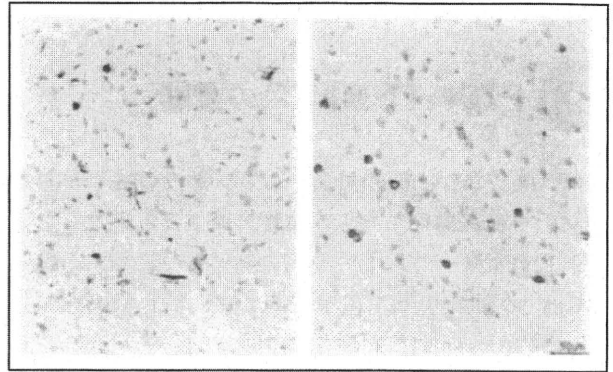


図5 TDP43蛋白蓄積型の組織学的分類(巻頭カラーグラビアページ参照)

A: 1型(ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症例)。細胞突起内陽性所見が主体。B: 2型(認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症例)。神経細胞質内陽性所見が主体。

なっちはじめて診断が確定することがある。検査所見として、MRIによる中脳被蓋萎縮、大脳白質病変と脳梁の菲薄化が強調されている。また、機能画像における、前頭優位の左右差をもった機能低下が特徴的所見とされているが、FTDが前景に出る症例では、これらの画像所見を満たさないことも多い。われわれの施設では極力dopamine transporter (DAT)/D2 ligand PETを施行しているが、今のところ左右差以外のコンスタントな異常は捉えられない。また髄液でもコンスタントな異常は捉えられない。

3. ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-U)

基本的に、FTLD-TDP43, FTLD-FUS/TLSとその他に分けられ、FTLD-FUS/TLSはさらに、neuronal intermediate filamentous inclusion body disease (NIFID)と、basophilic inclusion body disease (BIBD)に分けるという新分類が提出されている。しかし、遺伝子異常を伴う症例が同じ病型を呈するというこれまでの蓄積病解析の王道からは、すべて症例の蓄積待ちの状態である。

FTLD-TDP43は、自験例はピック病と臨床診断されており、FTDの特徴すべてを呈していて、かつ肉眼所見でもピック球を伴うピック病との鑑別は困難であっ

た。ALS/ALSDとは、TDP43の細胞内蓄積では共通するが、FTLD-TDP43では細胞突起内陽性所見が主体であり(I型蓄積)、ALS/ALSDでは核周囲細胞質内蓄積が主体である(II型蓄積)点が異なる(図5)。TDP43の場合、ADやDLBの少なくとも20%以上の症例に異常蓄積が報告されており、二次的蓄積群と総称されている。また、グアム・紀伊パーキンソン・ALS認知症複合体(ALS/PDC)でも、基本的に蓄積を認め、混合型蓄積群と分類され、原発性、二次性蓄積群とは区別されている。われわれは高齢者連続剖検例でのスクリーニングにより、老化におけるTDP43蓄積機序の病態解明を試みているが、タウ、アミロイド β 、シヌクレインのように、独立して蓄積が加齢とともに増加するという結果は得られておらず、蓄積機構についてはさらなる検討が必要である。

VI 結 語

FTDの臨床病理は、中核をなすピック病が、生物学的背景によらず、いわゆる萎縮局在で論じられたため、混乱の中にある。大脳新皮質に限った場合、同一疾患が同一部位に萎縮を生じるとは限らないし、ある部位に限局性萎縮を生じるのが同一疾患という原則も存在しない。一方、臨床症状は萎縮部位に大きく依存することも事実である。ただ、タウとTDP43という、プライマリーに蓄積する蛋白が異なりながら、臨床病型や病理学的に肉眼所見レベルまで区別がつかない疾患が存在することは、FTDの臨床病理を論じるときには肝に命じておく必要がある。これらは将来の根治療法の開発時には、臨床的に厳密に区別することが重要であり、その意味でサロゲートバイオマーカーの開発が必須と考えられる。

文 献

- 1) Alzheimer A : Ueber eine eigenartige Krankheitsfaelle des spaeteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 4 : 356-385, 1911
- 2) Pick A : Ueber die beziehungen der senilen hirnatrophie zus aphasia. *Pragur Medicinische Wochenschrift* 17 : 165-167, 1892
- 3) Onari K, Spatz H : Anatomische Beitrage zur Leher von der Pickschen umschriebenen GROSSHIRNRINDEN-Atrophie (Picksche Krankheit). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 101 : 470-511, 1926
- 4) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD : Corticobasal degeneration. *Brain* 112 : 1171-1192, 1989
- 5) Mesulam MM : Primary progressive aphasia—A language-based dementia. *N Engl J Med* 349 : 1535-1542, 2003
- 6) Boeve BF, Maraganore DM, Paris JE, et al : Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 53 : 795-800, 1999
- 7) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H : Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 : 265-268, 2004
- 8) Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, et al : Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 ; A consensus conference. Conference Participants. *Ann Neurol* 41 : 706-715, 1997
- 9) Saito Y, Geyer A, Sasaki R, et al : Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation. *Neurology* 58 : 811-813, 2002
- 10) Mori H, Kondo J, Ihara Y : Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 235 : 1641-1644, 1987
- 11) Kuzuhara S, Yoshimura M : Clinical and neuropathological aspects of diffuse Lewy body disease in the elderly. *Adv Neurol* 60 : 464-469, 1993
- 12) Murayama S, Mori H, Ihara Y, et al : Immunocytochemical and ultrastructural studies of lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 27 : 137-148, 1990
- 13) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al : New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 129 : 233-236, 1991
- 14) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al : TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351 : 602-611, 2006
- 15) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al : Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314 : 130-133, 2006
- 16) Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, et al : Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323 : 1208-1211, 2009
- 17) Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al : Mu-

- tations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **323** : 1205-1208, 2009
- 18) Tateishi T, Hokenohara T, Yamasaki R, et al : Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. *Acta Neuropathol*, 2009 Dec 5 [Epub ahead of print]
- 19) Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al : A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* **132** : 2922-2931, 2009
- 20) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Staging of argyrophilic grains ; An age-associated tauopathy. *J Neuro-pathol Exp Neurol* **63** : 911-918, 2004
- 21) Murayama S, Mori H, Ihara Y, et al : Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol* **27** : 394-405, 1990
- 22) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al : Intracellular processing of aggregated tau differs between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neuroreport* **12** : 935-938, 2001

分子精神医学

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル

脳の老化の神経病理学

村山繁雄* 初田裕幸* 足立 正* 舟辺さやか*
杉山美紀子* 坂田増弘§ 齊藤祐子†

KEY WORDS

- ・アルツハイマー病
- ・パーキンソン病
- ・神経原線維変化
 - ・老人斑
 - ・嗜銀顆粒
 - ・脳萎縮
 - ・血管障害
- ・高齢者タウオパチー

SUMMARY

脳老化は、連続性のプロセスであり、遺伝子変異で0か1の発生をする、がんなどの病態とは根本的に異なる。生理的老化、病的老化の分類も、社会環境に大きく影響を受ける点で、厳密な意味で自然科学的分類とはいえない。脳老化の病理の連続性の評価には、バイアスのかからない多数例の横断検討が重要であることは、Braakらや、高齢者ブレインバンクが明らかにしてきたが、連続性の変化が一定の域値を越えると機能低下をもたらすこと、複数の病態が相乗効果をもたらすことが、明らかにされつつある。同一個体での連続性変化を、画像により可視化することが、今後の課題である。

はじめに一脳の老化

あらゆる臓器は老化する。他の臓器に対する治療・予防が、老化に対抗できるレベルにまで進歩することで寿命が延びた結果、脳の老化が注目を集めるようになった。

脳は頭蓋骨に守られており、他の臓器と違い、手術材料を得る機会がほとんどなく、質的評価は剖検に頼らざるを得ない。ただ、近年形態画像としてのCTとMRI、機能画像としての脳血流シンチグラフィ（SPECT）、PETにより、同一個人での縦断評価も行えるようになった。その結果、加齢とともに脳は萎縮すること（図1）、ただ、疾患が加わらないかぎり、そのスピードは緩徐であることが明らかとなってきた。

1. アルツハイマー病とアルツハイマー型老年性変化

進行の早い脳萎縮をきたす、最も頻度の高い疾患は、アルツハイマー病（Alzheimer disease）である（図2）。老人斑（senile plaque：SP）と神経原線維変化（Alzheimer-type neurofibrillary tangle：ADNFT）の出現を必須とする。どちらも病変の強度は連続性であり、がん遺伝子のダブルヒットで発症するような、0か1で済むがんなどの疾患とは異なる。BraakらはFrankfurtの高齢者連続剖検例を網羅的に検索することで、神経原線維変化と老人斑の伸展ステージ分類を提唱し、この問題に、統計学的解決を与えることを試みた（図3,4）¹⁾。われわれの高齢者ブレインバンクは、登録例は高齢者総合病院受診コホートであり、一病院バイアスはあるものの、Braakのステージ分類を全例に施しており、彼らの

MURAYAMA Sigeo, HATSUTA Hiroyuki, ADACHI Tadashi, FUNABE Sayaka, SUGIYAMA Mikiko, SAKATA Masuhiro, SAITO Yuko/* 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, § 国立精神・神経医療研究センター精神科, † 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

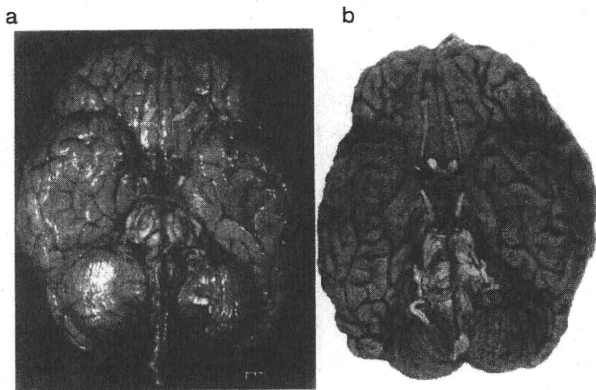


図 1. 加齢による脳萎縮

16歳 (a), 80歳 (b) の健常脳を, 下面からみた外表所見. 脳はみずみずしさを失い, 大脳皮質の萎縮により, 脳溝の拡大を認める.
(高齢者ブレインバンクホームページ⁵⁾より改変引用)

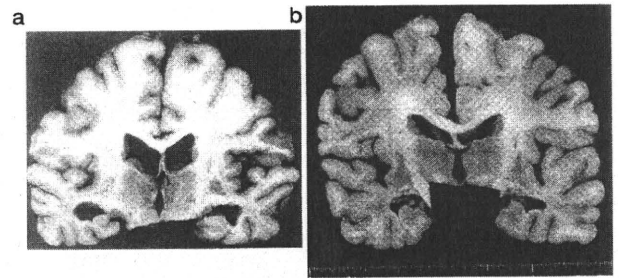


図 2. 病的老化と正常老化

70代アルツハイマー病 (a) と健常脳 (b). 健常脳も, 若年者脳にくらべれば萎縮は明らかに認められるが, アルツハイマー病の場合, 海馬と側頭回, 前帯状回の萎縮が明かである.

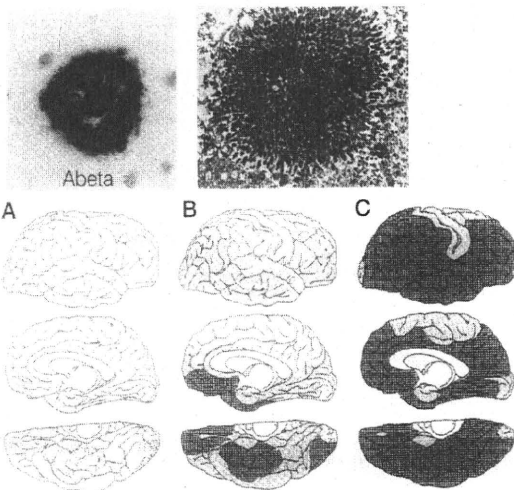


図 3. 老人斑の Braak ステージ分類

右上: 抗アミロイドβ蛋白抗体免疫染色で描出された古典的の老人斑. 中央に芯を有し, 周囲に冠を認める. 左上: 老人斑の電子顕微鏡所見. 細いアミロイド繊維の集簇を認める. 下: 進展ステージ分類. 老人斑は, 新皮質連合野より始まり (ステージ A), 固有海馬に広がり (ステージ B), 運動領など固有域に広がる (ステージ C). ステージ分類と認知機能は相関しないが, ステージ C にならないと, Braak 神経原線維変化新皮質ステージには例外を除いてならないという点で, アミロイドが神経原線維変化を新皮質に押し上げるという, アミロイド仮説が支持される.

(Braak H *et al.* 1991¹⁾より改変引用. 高齢者ブレインバンクホームページ⁵⁾より改変引用)

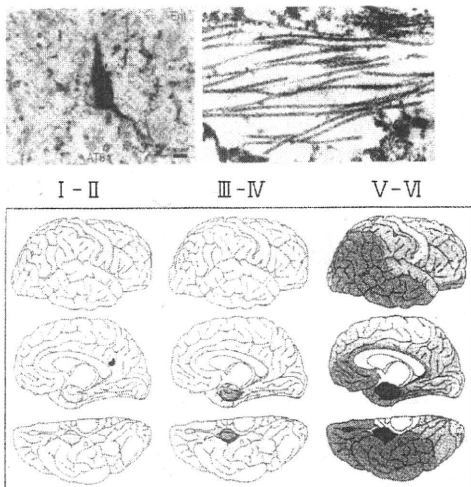


図 4. 神経原線維変化の Braak ステージ分類

移行嗅内野 (ステージ I), 嗅内野 (ステージ II), 固有海馬軽度 (ステージ III), 同高度 (ステージ IV), 新皮質連合野 (ステージ V), 新皮質固有域 (ステージ VI) と進展するステージ分類であり, 認知障害とステージ分類が平行して動く.

アルツハイマー型老年性変化による分類

Braak		神経原線維変化ステージ						
		0	I	II	III	IV	V	VI
老人斑	0	MSC (49.9%)			NFTC (8.0%)			
	A							
	B	PSC (21.9%)			ADC (20.1%)			
	C							

図 5. アルツハイマー型老年性変化による分類

われわれは、神経原線維変化ステージと、老人斑ステージの組み合わせで、微小変化群 (minimal senile change : MSC), 神経原線維変化優位老年性変化群 (neurofibrillary tangle-predominant senile change : NFTC), 老人斑優位群 (plaque-dominant senile change : PSC), アルツハイマー病理群 (Alzheimer disease change : ADC) の四群に分類している。ADC は、メルボルン大学アルツハイマー病ブレインバンクではアルツハイマー病と診断される群であり、どこに域値を設定するかで、頻度が異なる。

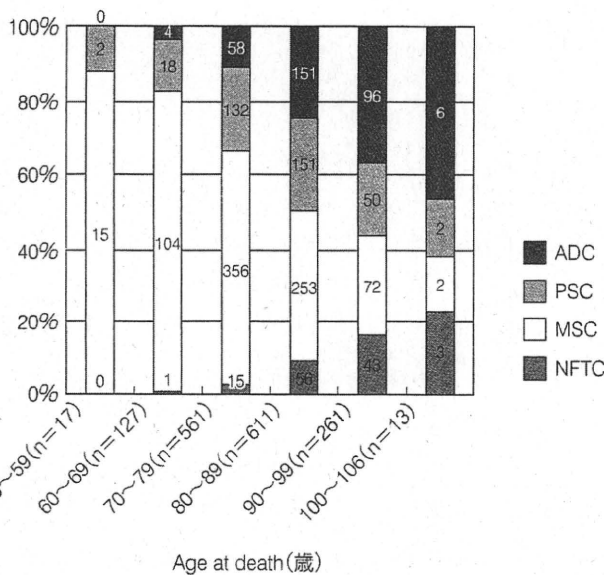


図 6. 年齢別アルツハイマー型老年性変化群

神経原線維変化群、アルツハイマー病理群は、加齢とともに増加するが、微小変化群は加齢とともに直線的に減少、老人斑優位群は、90代からは減少傾向に転ずる。

見解を支持する結果を得ている (図 5, 6, 表 1)。

このアプローチは、同一個人の経時的変化をみているわけではないという限界がある。最近 MRI で脳萎縮の経時的変化をみる Rotterdam Scan Study からの知見では、AD を発症するころより、海馬、海馬傍回の萎縮のスピードが速くなることが示されている。また、最近開発された ¹¹C-PIB (Pittsburgh Compound B) の PET で、老人斑を構成するアミロイド β 蛋白の可視化が行えるようになった。それによれば、AD で集積を認めることは当然として、健常人でも半数近くに陽性所見が得られるというデータが示された。われわれは、アルツハイマー型老年性変化により、症例を 4 群に分けているが (図 5)、老人斑優位群と AD 群を見分けるのは、アミロイド β 蛋白の沈着のみではかなり難しく、PIB による鑑別は困難であろうことは予測できる。

年齢層別にみえていくと (図 6)、AD 群と、神経原線維変化優位群は直線的に増加する。それに対し、微小変化群は年齢とともに直線的に減少し、老人斑優位群は 80 代までは増加し、90 代からは減少に転じる。最近の百寿者は、90 代の傾向が強調されたかたちをとっているが、健常で 100 歳を迎える症例が激減し、何とか 100 歳まで延命された症例が増えていることの反映である可能性がある。

2. パーキンソン病、レビー小体型認知症

α シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体の出現を必須とするが、障害が線条体・黒質系であればパーキンソン病、辺縁系・新皮質であるとレビー小体型認知症、自律神経不全が中心であれば、純粹自律神経不全症となる。レビー小体病理の程度も連続的であり、どこ

表 1. 高齢者ブレインバンク登録遺伝子解析可能例の内訳

遺伝子発現解析可能検体：1,857 例

	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	33 66.2	310 75.9	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 —	498 77.6
A	17 71.1	347 78.0	141 83.6	68 86.2	23 88.6	1 99.0	0 —	445 80.5
B	9 78.7	169 79.9	89 82.9	69 85.5	23 91.2	2 82.0	1 94.0	344 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	78 84.6	79 86.6	99 86.4	36 84.1	341 84.5
計	53 69.1	799 77.7	317 82.9	239 85.4	103 87.6	86 86.4	31 84.4	1,857 80.9

アルツハイマー病 (病理) : 214/1,857

横軸, Braak 神経原線維変化ステージ分類. 縦軸, 老人斑ステージ分類. 上が症例数, 下が平均年齢. Braak ステージ分類が低いほど年齢が低く, Braak ステージ分類が高いほど年齢が高い傾向を示す. 神経原線維変化新皮質ステージは, 少数の例外を除き, 老人斑ステージ分類は最重度の C であり, 神経原線維変化の新皮質への進展には, 老人斑の十分な蓄積がないと起きないことを示している. その意味で, 老人斑の蓄積により, 神経原線維の広がりが増進され, 認知症に至るといふ, アミロイド仮説は支持される. 高齢者ブレインバンクでは, Braak の神経原線維変化ステージ IV 以上, 老人斑ステージ C を, 神経病理学的アルツハイマー病としており²⁾, その場合, アルツハイマー病の頻度はおよそ 11.5% となる.

高齢者ブレインバンク Lewy 小体ステージ

Stage	黒質		レヴィー小体			認知症	PA
	脱色素	自律節前	黒質・線条体	辺縁系新皮質	LBスコア		
0	-	-	-	-	0		
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0		
I	-	+/-	+/-	+/-	0~10		Incidental
II	+	+/-	+	+/-	0~10	-*	-* Subclinical
III	+	+	+	+	0~2(10)	-	+
IV	+	+	+	+	3~6	+	+/- PDD/DLBL
V	+	+	+	+	7~10	+	+/- PDD/DLBN

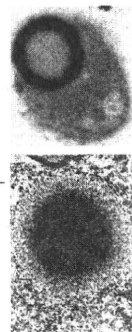


図 7. 高齢者ブレインバンクレヴィー小体ステージ分類

第一回コンセンサスガイドラインで提出されたレヴィー小体スコアと, 黒質の脱色素の有無, レヴィー小体に起因する認知症, パーキンソン症状の存在の有無をもって, 分類している. 右上: リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色して描出されたレヴィー小体. 細胞体が顆粒状に染色されていること, レヴィー小体の周辺部の陽性所見が強く, 内部は淡いことが, 特徴である. 0: レヴィー小体なし. 0.5: 突起に陽性所見はあるが, 細胞体内に顆粒状あるいは淡い陽性所見を認める. ステージ I (偶発性 incidental レヴィー小体病): 細胞体内凝集を認めるが, 黒質の脱色素はない. ステージ II (潜在性 subclinical レヴィー小体病): レヴィー小体の出現と, 黒質の脱色素を認めるが, レヴィー小体に起因する, 臨床症状の記載がない. ステージ III: 認知症の記載のないパーキンソン病. ステージ IV: 認知症を伴うパーキンソン病あるいはレヴィー小体型認知症辺縁 (移行) 型, ステージ V: 同新皮質 (びまん) 型.

(Saito Y *et al*, 2004²³⁾ より改変引用)

位を中心にひろがるかにより, 症状が変わる. 高齢者連続剖検例で, レヴィー小体をもつ症例はおよそ 30% であり, その 10% が発病しているというのが, 大まかな頻度である. われわれは, 独自の分類を全例に施している

が (図 7)²³⁾, 研究者の便宜を考えてのことである.

3. 嗜銀顆粒

Braak により最初に記載されたが, ガリアス鍍銀染色

嗜銀顆粒のステージ分類

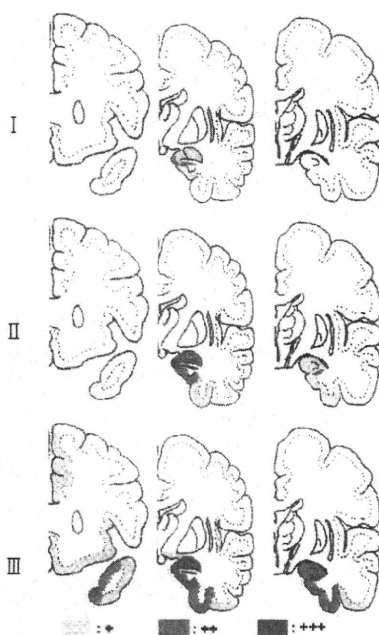
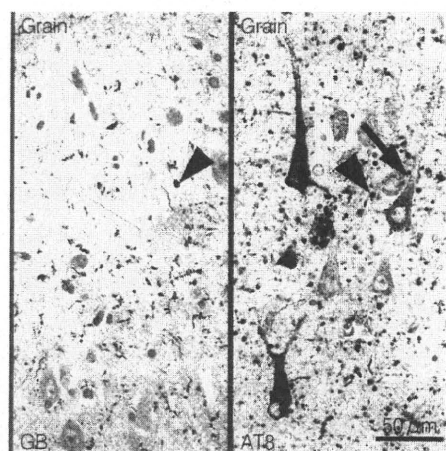


図 8. 嗜銀顆粒のステージ分類

GB: ガリアスブランク鍍銀染色で描出された嗜銀顆粒(矢尻), AT8 免疫染色で描出された嗜銀顆粒(矢尻)と pretangle (矢印). 右: ステージ分類. ステージ I: 迂回回ステージよりはじまり, ステージ II: 側頭葉内側面ステージで側頭葉を前後に広がり, ステージ III: 前頭葉ステージで, 前脳基底部, 前帯状回に及ぶという進展ステージ分類で, ステージ III が認知障害と強く関連する.

という, 神経原線維変化を高感度検出するために新しく開発された染色で, コンマ状あるいは曲玉状に描出される. リン酸化されたタウにより形成されており, 高齢者連続剖検例のほぼ半数に出現する. 神経原線維変化同様一定の進展傾向を示し, 進展が広い症例(図 8)⁴⁾で認知障害の記載を認めるが, AD に比べ, 症状は総じて軽く, 進行も緩徐であることが一般的である. 進展ステージと老人斑ステージとは関連がない. 神経原線維変化優位型老年性変化を伴うことが多く, われわれはこの二つに進行性核上性麻痺を含め, 高齢者タウオパチーと名付けている. 他の老年性変化との共存が非常に多く, 相乗効果をもたらしている可能性が考えられる.

4. 脳血管障害

加齢とともに, 脳血管障害, 特にラクナ梗塞と, 心原性塞栓の頻度が増加するが, 厳密には血管の老化であり, 言及するにとどめる.

5. 重複病変

脳の老化を複雑にしているのは, 重複病変がむしろ普通である点である. 上記の変性型老年性変化は年齢依存性であり, 一つの病態が生じると, 別の病態も出現しやすくなるという, 相互作用が存在する. このため, 重複

病変の頻度は, 単独病変の頻度の掛け合わせよりもはるかに高い. がこれは, 薬物治験を高齢者に対し行う時の留意点となる.

おわりに

脳の老化の神経病理について変性型老化を中心に述べた. 高齢化が進むと, これらの老化変化が重複して出てくることが, 治療・管理の点で問題になることを強調したい.



文献

- 1) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259, 1991
- 2) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN *et al*: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 644-654, 2003
- 3) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M *et al*: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 742-749, 2004
- 4) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M *et al*: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 11-18, 2004
- 5) <http://www.mci.gr.jp>

最新医学・第65巻・第4号 (2010年4月号 別刷)

特集 パーキンソン病
—最近の進歩—

Braak 脳幹上行仮説の検証

村山 繁雄 初田 裕幸 足立 正
舟辺 さやか 杉山 美紀子 齊藤 祐子

最新医学社

● 病因・病態の解明

Braak 脳幹上行仮説の検証

村山 繁雄**¹ 初田 裕幸*¹ 足立 正*¹
 舟辺 さやか*¹ 杉山 美紀子*¹ 齊 籐 祐子*²

要 旨

Braak のレビー小体病理脳幹上行仮説は、レビー小体病理の初期に迷走神経背側核と孤束核周囲が侵されることが、プリオン病の伝播経路と類似することを根拠としている。パーキンソン病の病因が、外部から腸管ないし扁桃より迷走・舌咽神経を逆行し、中枢神経系に到達する、 α -synuclein プリオン説、神経回路網伝播説は極めて魅力的であるが、前提として多くの除外設定を設けており、高齢者ブレインバンク例には適用できない。

緒 言

レビー小体を伴うパーキンソン病は、レビー小体病の一臨床表現型である(図1)。Braak は、認知症を除外した高齢者連続剖検例とパーキンソン病剖検例を検討し、レビー小体病理が脳幹を上行するとする脳幹上行仮説を提唱した¹⁾。これは、狂牛病において、経口摂取されたプリオンが舌咽神経・迷走神経を逆行し、延髄迷走神経背側核、孤束核周囲に最初に到達することが明らかとなったことに触発されてのものである。したがって、 α -synuclein プリオン説がほぼ同時に提出されるきっかけとなった。

Braak は、有名な神経原線維変化ステージ分類を提出した²⁾。これは、高齢者連続剖検例における神経原線維変化のステージ分類であり、移行嗅内野より嗅内野、海馬に広がり、新皮質連合野、新皮質運動野に至る進展経路に基づく。Braak は、臨床症状に関係なくバイアスのかからない連続剖検例で検討したのであり、高齢者ブレインバンクにおいてもほぼ全例に適用可能である。

一方、彼のレビー小体進展ステージ分類は、延髄から青斑核、黒質、辺縁系、新皮質への進展を提言しているが、これは小坂憲司博士が提出したレビー小体型認知症脳幹型・移行型(辺縁型)、新皮質型(びまん型)をほぼ踏襲している。問題となるのは認知症を除外している点であり、これにより、レビー小体型認知症の大部分を除外しているだけでなく、アルツハイマー病や高齢者タウオパチー(嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位老年期認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性

*¹ 東京都健康長寿医療センター
 高齢者ブレインバンク **¹ 同 リーダー

*² 国立精神・神経センター 臨床検査部
 病理・生化学検査室 医長

キーワード: レビー小体, パーキンソン病,
 プリオン, 神経回路網,
 レビー小体型認知症

図1 レビー小体病は全身疾患である (高齢者ブレインバンクホームページより引用)

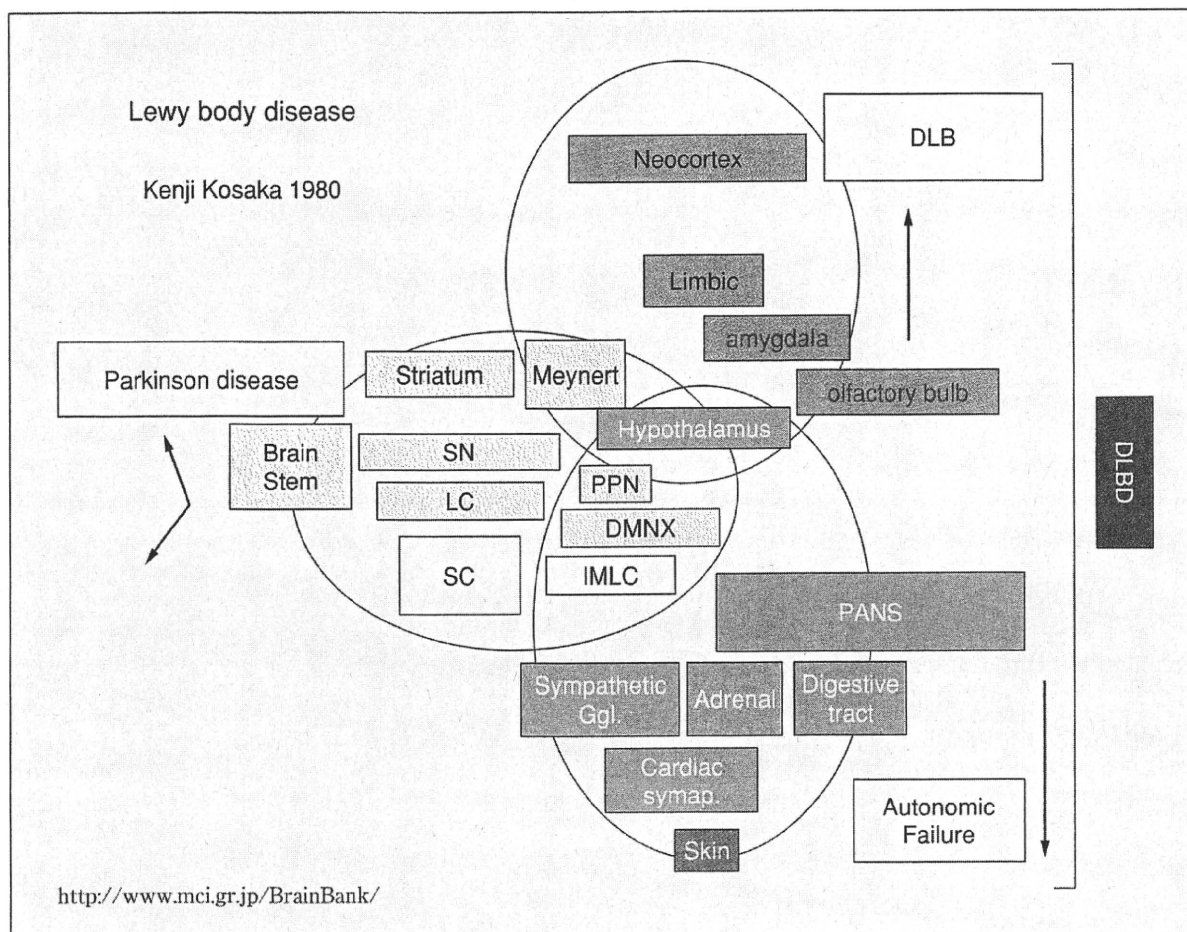
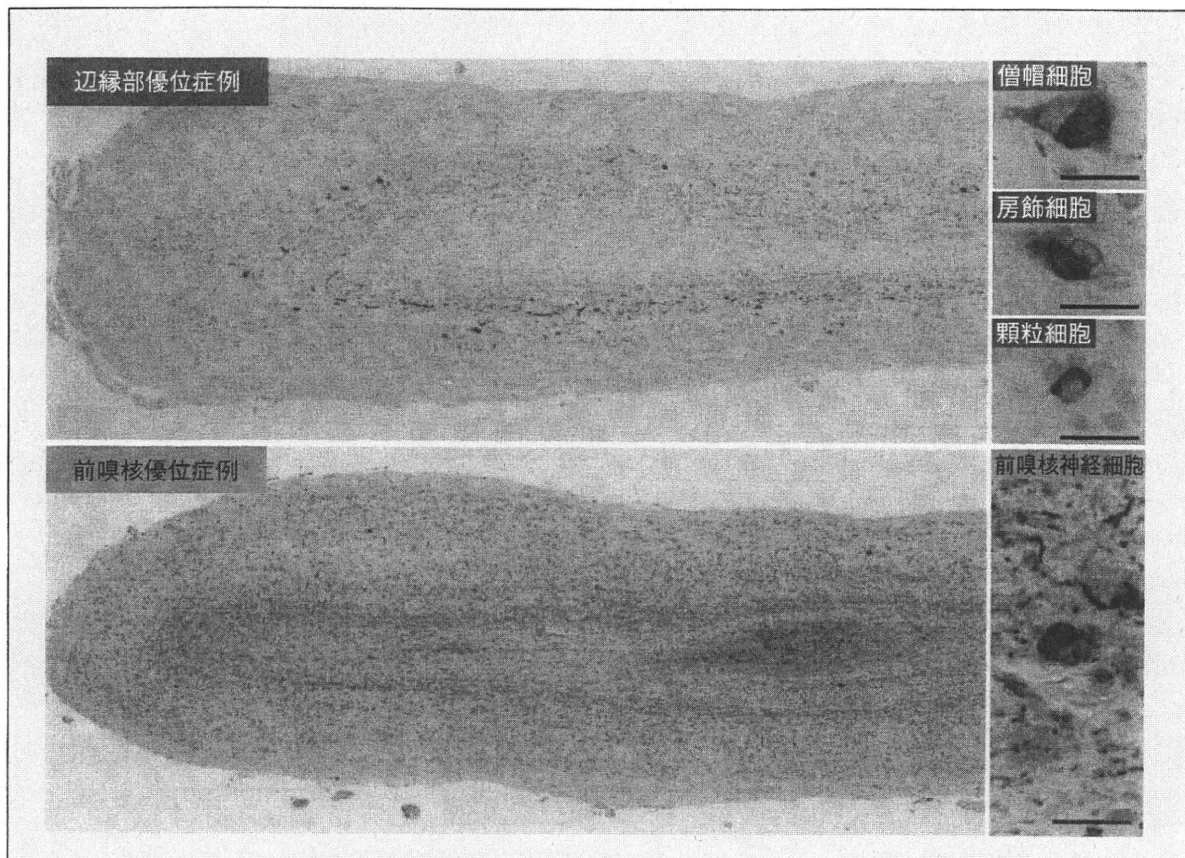


表1 検索に使用した中枢神経系レビー小体ステージとその内訳 (文献⁵⁾より改変引用)

ステージ	黒質変性	レビー小体病理			認知症	パーキンソン症状	臨床病理診断	症例数
		中脳	大脳	脊髄				
0	-	-	-	-			レビー小体病理なし	218
0.5	-	+/-	+/-	+/-			レビー突起・点状構造物のみ	30
I	-	+/-	+/-	+/-			偶発性レビー小体病	37
II	+	+	+/-	+/-			発症前レビー小体病	8
III	+	+	+	+	-	+	認知症のないパーキンソン病 (PD)	2
IV	+	+	+	+	+	+/-	認知症のある PD 移行型/ レビー小体型認知症移行型	11
V	+	+	+	+	+	+/-	認知症のある PD 新皮質型/ レビー小体型認知症新皮質型	14
計 320 例								

症など) に合併し、扁桃核に強調されたレビー小体病理を二次的として切って捨てていることになる。

高齢者ブレインバンクの平均死亡時年齢は約 81 歳であるが、認知症ないし軽度認知障害に分類される例が過半数を超えており、認

図2 嗅球レビー小体病理 (文献³⁾より改変引用)

辺縁優位例と前嗅核優位の症例が存在する。

知症のない例のみのレビー小体病理ステージ分類は、高齢者ブレインバンク例には適用不能である。

また嗅球は、Braak らは高頻度に出現する部位の1つとして記載したが、脳幹上行仮説と嗅球との関係は不明であった。我々はバイアスのかからない高齢者ブレインバンク例で、嗅球と脳幹上行説との関係を明らかにすることを試みた³⁾。

対象・方法

高齢者連続登録 320 例 (表1) を対象にした。レビー小体型認知症コンセンサスガイドラインおよび同改訂ガイドラインを参照し、抗リン酸化 α -synuclein 抗体 (psyn#64) 免疫染色を用い、ステージ0: レビー小体病理なし、1: 神経突起陽性所見のみ、2: 細胞

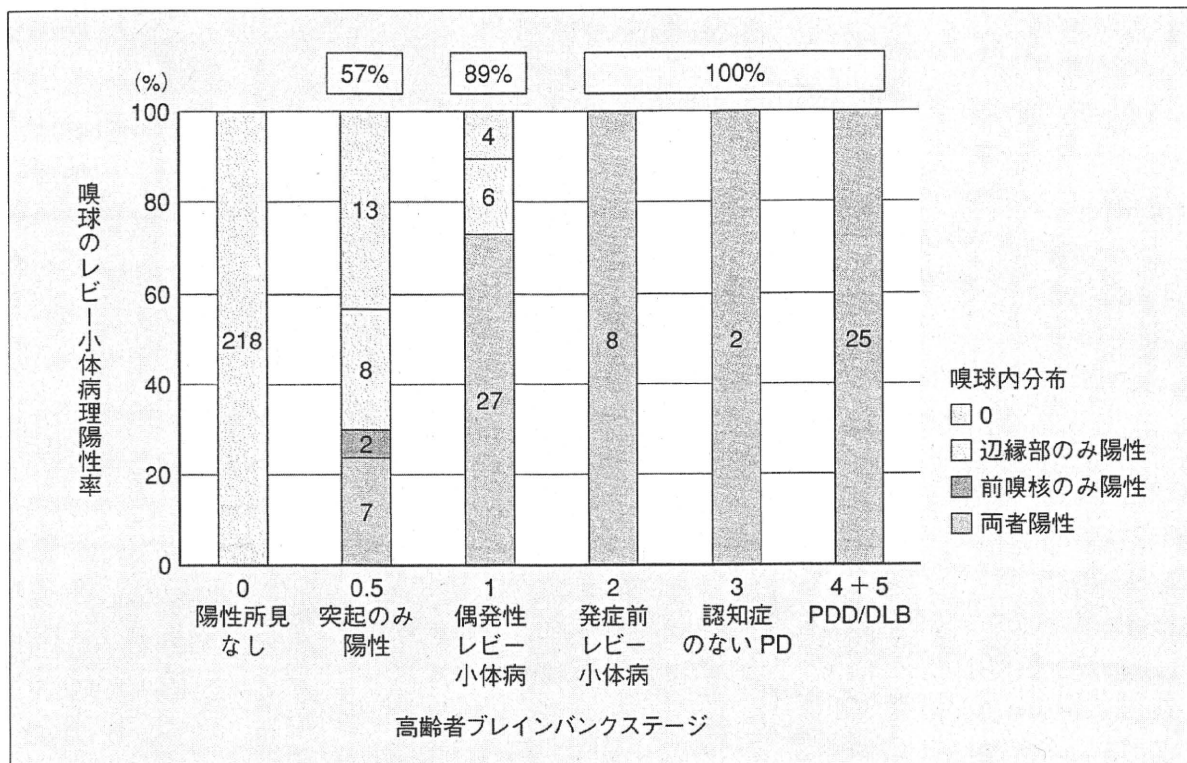
内凝集あるも黒質脱色素なし、3: 細胞内凝集あり黒質脱色素を認めるが臨床記載なし、4: 認知症を伴わないパーキンソン病、5: 認知症を伴うレビー小体病 (パーキンソン病とレビー小体型認知症) 辺縁型、6: 認知症を伴うレビー小体病新皮質型の6つのグレードに分類した^{4,5)}。

嗅球も網羅的に psyn#64 でスクリーニングし (図2)、レビー小体型認知症改訂コンセンサスガイドライン⁶⁾ に準拠し、グレード1: 突起のみ陽性、2: 細胞内凝集少数、3: 突起と細胞内凝集がともに豊富、4: 背景がびまん性に染色の4グレードに分類した。

結 果

嗅球を除いた中枢神経系でのレビー小体ステージと嗅球のレビー小体病理の出現率を検

図 3 嗅球のレビー小体病理の陽性率



嗅球を除いた中枢神経系でのレビー小体病理を横軸、嗅球のレビー小体病理の出現率を縦軸にし比較したグラフである。中枢神経系の他の部位に突起内陽性所見のみしか認めていない極めて初期の段階で、嗅球にはすでに 60% 近く陽性所見を認める。また、中枢神経系の嗅球以外の場所にレビー小体を認めるが、臨床症状なく、黒質の脱色素を伴っていない状態で、約 90% で嗅球にレビー小体病理を認める。黒質に脱色素を認めるが臨床症状がない段階で、全例で嗅球にレビー小体病理を認める。ごく初期では、辺縁部陽性例が前嗅核陽性例より多い。PD：パーキンソン病、PDD：認知症を伴うパーキンソン病、DLB：レビー小体型認知症

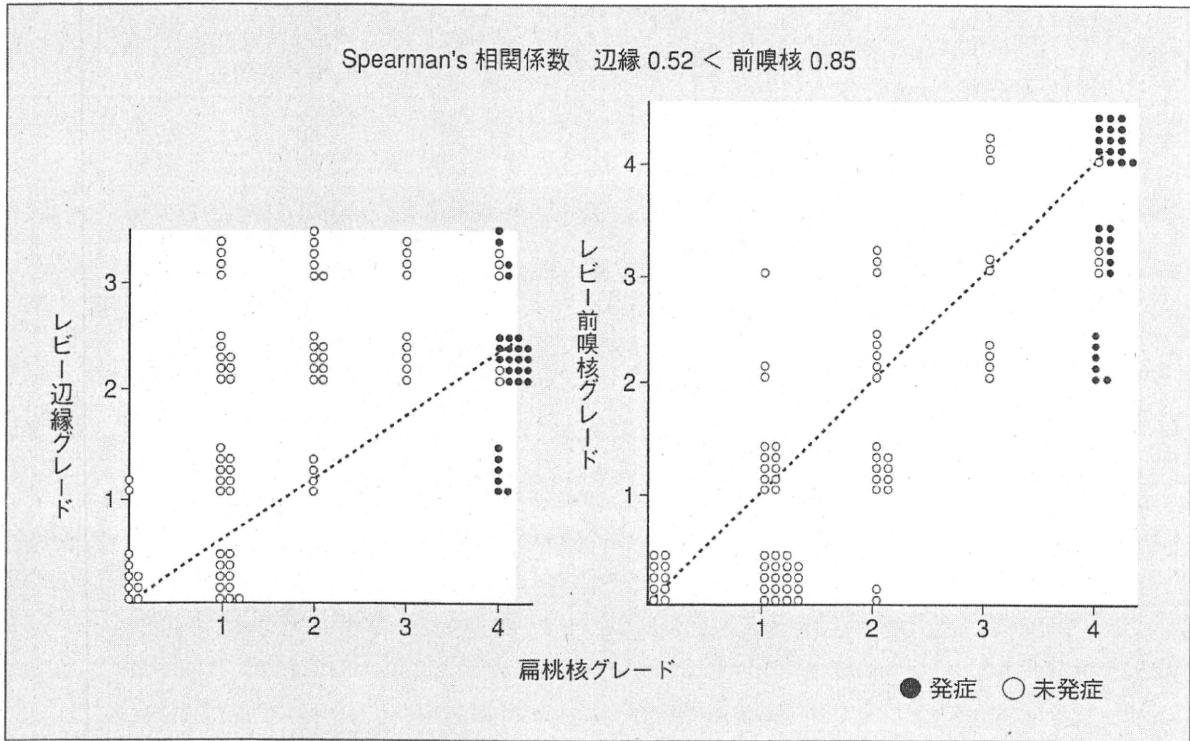
討すると (図 3)³⁾、中枢神経系の他の部位に突起内陽性所見のみ認めるごく初期の段階で、嗅球に 60% 近く陽性所見を認めた。また、中枢神経系の嗅球以外の場所にレビー小体を認めるが、臨床症状なく、黒質の脱色素を伴っていないステージで、約 90% で嗅球にレビー小体病理を認めた。レビー小体が出現し黒質に脱色素を認めるが、臨床症状がない段階で、全例で嗅球にレビー小体病理を認めた。ごく初期では、辺縁部陽性例が前嗅核陽性例より多い傾向を示した。

さらに嗅球と扁桃核のレビー小体病理の相関を見ると高い相関を示すが、特に前嗅核との関連が強かった (図 4)³⁾。さらにパーキンソン症状ないしは認知症のある例では、扁桃核のグレードはすべて 4 であった。

レビー小体病理早期例において嗅球と脳幹上行仮説の関連を見るため、psyn#64 免疫染色で、0.5：細胞突起のみ陽性、1：細胞質内凝集を認めるが黒質の脱色素なし、の 2 群を抽出した。さらに、脳幹にほぼ限局する型 (B)、辺縁系まで広がる型 (T)、扁桃核に出現が強調された型 (A) に分類した (表 2)。この段階で脳幹上行説を明らかに支持するのは 0.5B 群だけであった。

二次性の可能性のあるレビー小体病理の除外のため、アルツハイマー病と高齢者タウオパチーを除外しても、やはり扁桃核が最も出現頻度が高い部位として残った (表 3)。脳幹上行説が支持されるのはごく初期例で、脳幹に病理が比較的限局しているグループのみであり、扁桃核や嗅球・扁桃核中心に出現し

図4 嗅球と扁桃核のレビー小体病理の相関



嗅球レビー小体病理の程度は、扁桃核のレビー小体病理と相関が強く、特に前嗅核の相関が高い。パーキンソン症状あるいは認知症を呈する症例の扁桃核グレードはすべて4である。

表2 初期例におけるレビー小体病理の部位別頻度

レビー小体ステージ	嗅球	扁桃核	黒質	青斑核	迷走神経背側運動核	副腎	交感神経節	計
0.5B	3	2	3	4	6	1	4/6	8
0.5T	5	8	3	3	1	0	0/6	8
0.5A	7	14	0	0	0	0	0/11	14
0.5 計	15	24 (80%)	6	7	7	1	4/23	30
1B	13	14	13	16	16	1	5/12	16
1T	13	14	13	12	12	1	5/8	14
1A	7	7	3	3	3	0	0/5	7
1 計	33	35 (95%)	29	31	31	3	10/25	37
0+1 計	48	59 (88%)	35	38	38	3	14/48	67

0.5：突起のみ陽性，1：細胞質内凝集あり，B：脳幹限局，T：辺縁系にも進展，A：扁桃核にはほぼ限局
初期段階では扁桃核の陽性所見が最も高いことが分かる。

ている例では全く当てはまらないことが明らかであった。

考 察

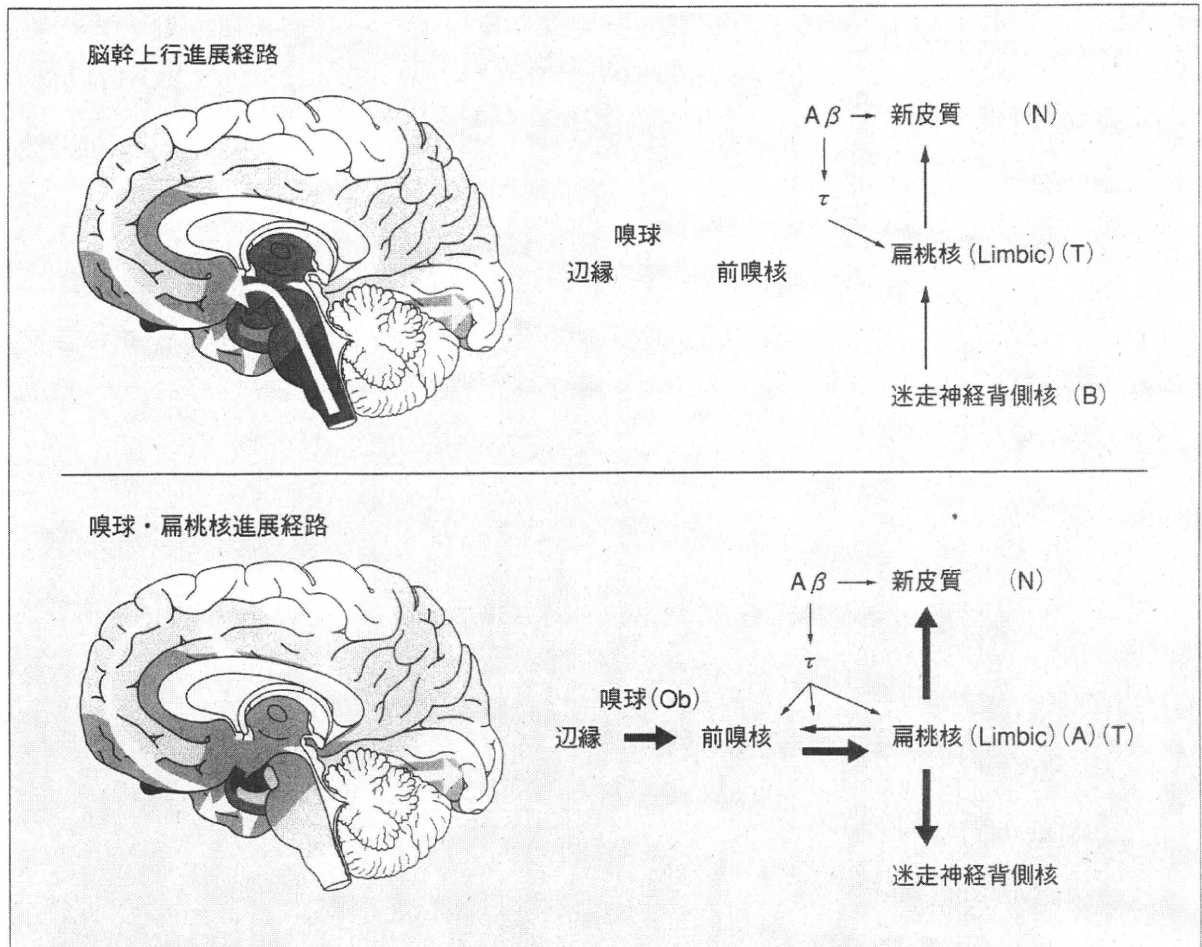
以上の点より、脳幹上行説のほかに、嗅球・扁桃核より新皮質に上行・脳幹を下行す

表3 アルツハイマー病, 嗜銀顆粒性認知症を除外しても, 扁桃核の出現頻度は最も高い

レビー小体 ステージ	嗅球	扁桃核	黒質	青斑核	迷走神経 背側運動核	副腎	交感神経節	計
0.5B	3	2	2	4	6	1	4/6	7
0.5T	1	3	2	1	0	0	0/2	4
0.5A	1	5	0	0	0	0	0/4	5
0.5 計	5	10 (59%)	4	5	6	1	4/12	17
1B	10	9	11	13	13	0	5/9	13
1T	9	10	10	9	9	1	2/5	10
1A	1	1	1	1	1	0	0/1	1
1 計	20	20 (83%)	22	23	23	1	5/17	24
0+1 計	25	30 (73%)	26	28	29	2	9/29	41

表2より, 神経原線維変化 Braak ステージⅢ以下, 老人斑ステージB以下, 嗜銀顆粒性認知症ステージ2以下例における出現頻度を見ても, 扁桃核の出現頻度が最も高い. Braak の脳幹上行説を支持するのは 0.5B と 1B のみであり, 0.5T では扁桃核より嗅球および脳幹を下行する経路が示唆される.

図5 Braak の脳幹上行説と嗅球・扁桃核進展経路



両者は独立しており, アミロイドβタンパク質 (Aβ) や, タウタンパク質 (τ) の蓄積が影響を与えている可能性がある.

る進展経路が独立して存在することが推定される(図5)。この両経路は独立しており、症例によりどちらが優位かの推察はできても、どちらから始まったのかの判断は困難である。

我々のこの結論から、最近 Braak らは腸管より延髄、嗅上皮から嗅球の、2つの経路が存在するとする dual hit theory を提出している。同時ないし別々に進展経路をとるとする説に反駁することは困難であるが、問題は、二次性 α シヌクレイノパチーとして切り捨てられた群の位置づけである。たとえ他の変性型病理の所見が強くても、レビー小体関連神経細胞病理が出現していることが確かなのに、それを二次的とする根拠には無理がある。実際、扁桃核亜型と言われる症例は高率に嗅球の病理を伴っている。今後、本当に外因説で説明がつくかを含め、バイアスのない剖検例で中枢・末梢を含めての網羅的検索が、この問題に結論を与えると考えられる。

結 語

Braak の脳幹上行仮説は、少なくとも高

齢者連続剖検例では支持されない。

文 献

- 1) Braak H, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 (2): 197-211, 2003.
- 2) Braak H, et al: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 (4): 239-259, 1991.
- 3) Sengoku R, et al: Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 (11): 1072-1083, 2008.
- 4) Saito Y, et al: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62 (6): 644-654, 2003.
- 5) Saito Y, et al: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 63 (7): 742-749, 2004.
- 6) McKeith IG, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 (12): 1863-1872, 2005.

Critical Comment on Braak's Hypothesis

Shigeo Murayama¹, Hiroyuki Hatsuta¹, Tadashi Adachi¹,
Sayaka Funabe¹, Mikiko Sugiyama¹, Yuko Saito²

¹ Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
and Institute of Gerontology

² Department of Laboratory Medicine, National Center of Neurology
and Psychiatry Hospital

表 題

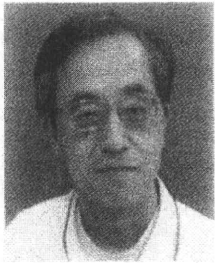
著 者 名

週刊
医学のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

認知症のブレインバンク

Brain bank for dementia research



村山 繁雄

Shigeo MURAYAMA

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

◎ブレインバンクは、進化の最終段階にあるヒト脳を侵す疾患の解明に必須のインフラストラクチャーである。生物学的寿命を超えて生物界での最長寿を更新するヒト特有の疾患である認知症については、ブレインバンクがなければ病態の解明はなかったと考えられる。わが国において今年度より、日本神経科学ブレインバンクネットワークが文部科学省科学研究費の援助を受け発足した。その条件は、ブレインバンクが倫理委員会の承認のもと、臨床・病理科の協力のうえに運営されていること、生前登録者の長期フォロープログラムをもつこと、バンクの内容と品質に関する情報を研究者に提供することである。高齢者専門総合救急病院をコアとし、地域在宅支援神経系救急病院、長期療養型病院が加盟することで、今後の認知症研究への貢献が期待される。



Key word : アルツハイマー病(AD), Lewy 小体型認知症, 高齢者タウオパチー, 嗜銀顆粒性認知症

認知症のブレインバンクはなぜ必要か？

ヒト脳は系統進化の最終段階にあると考えられており、動物実験の結果が外挿できる全身臓器と異なる。また、認知症疾患は厳密な意味での動物モデルが存在しない。アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)の病理所見を再現するにはダブルあるいはトリプルトランスジェニックマウスの作成が必要であり、またそれらが本当にヒトADモデルになるかは疑問である。実際、これら遺伝子改変マウスで有効とされる治療で、ヒトへの応用が有効であったものはいまのところひとつもない。ADの解明は、死後脳研究がなければなかったといっても過言ではない。

超低温槽の開発により、ヒト死後脳を -80°C で凍結保存し研究資源として蓄積し、他の研究者に分配するブレインバンク事業は疾患研究のために不可欠である。AD研究で多くの貢献をしたメルボルン大学アルツハイマー病ブレインバンクを用い、コリンマスターズ博士はドイツのバイロイター博士と共同で¹⁾、老人斑の主要構成成分がアミロイド β 蛋白よりなることを明らかにした。一方、わが国の井原博士らによる神経原線維変化がタウ

蛋白よりなることの解明は²⁾、自ら剖検に赴き蓄積したAD死後脳施設蓄積を用いた成果である。

認知症のブレインバンクのわが国での現状

わが国で一般に行われている医師主導の死後脳施設蓄積は、オープンリソースの体裁をとっていない。また、医療費抑制を背景に、認知症患者が亡くなるご自宅または療養施設と剖検施設である専門病院との分断が起こっているため、認知症の剖検率が激減しているのが現状である。

これに対抗するのに4つの解決法がある。第1は認知症の好発年齢である高齢者を専門とする病院が地域貢献を背景に病理解剖をできるかぎり得、ブレインバンクを構築することである。結果的に、認知症死後脳リソースを高率に得ることができ、これは高齢者ブレインバンクがとっている方法である(図1, 表1)。第2の方法は、長期療養施設に神経病理拠点とブレインバンクを設けることであり、福祉村ブレインバンクに代表される(図2, 表2)。第3は認知症患者を在宅診療・附属介護保険施設でフォローし、できるかぎり剖検を得るアプローチで、美原記念病院に代表される